Aus dem Institut für Pharmakologie u. experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. O. Eichler

Versuche über die Abhängigkeit des Histamingehaltes im Blutplasma von der Atmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Georg Speda

Breslau 1940
Druck: Hochschulverlag, Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Straße 11/15

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.
Referent: Professor Dr. Eichler.
Dekan: Professor Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Histamin wurde ursprünglich rein toxikologisch wegen seiner Entstehung bei der Eiweißfäulnis etwa im Darm und und in Gewebsextrakten, dann auch als Substanz im Mutterkorn beachtet.

Besonderes Interesse erregte seine Wirkung auf den Blutdruck und die Bronchialmuskulatur, die in den maßgeblichen Versuchen von Dale und Laidlaw (1) in den Vordergrund gestellt wurden. Das Vergiftungsbild ähnelte im großen dem anaphylaktischen Shock, und seine Anwesenheit wurde in Peptonpräparaten (Witte-Pepton) gemutmaßt. Später wurde es als körpereigene Substanz erkannt (2) und beanspruchte Interesse auch zur Erklärung pathophysiologischer Reaktionen. Die Entstehung aus dem Histidin des Eiweißes ermöglicht durch eine Decarboxylase jederzeit die Neubildung in fast beliebiger Menge.

Der Organismus kann also an zwei Stellen durch Histamin überschwemmt werden, nämlich aus den eigenen Organen und durch Resorption aus dem Darm. Er müßte also auch die Möglichkeit seiner Beseitigung haben. Diese ist gegeben durch ein Histamin zerstörendes Ferment, die Histaminase, die in der Darmwand und vor allem in der Niere vorgefunden wird, aber auch in der Lunge, Leber usw. vorkommt. Da Histamin eine pharmakologisch außerordentlich aktive Substanz darstellt, interessiert natürlich in erster Linie sein Auftreten im Blut — also durch Freisetzung aus dem Gewebe — wobei es gleichgültig ist, ob das präformierte Histamin direkt oder erst nach Neubildung aus Histidin freigemacht wird. Es kann jedoch nur wirksam werden — auch abseits vom Ort seiner Entstehung — wenn es sich im Blut befindet. Wenn es in das Blut gelangt oder

1) H. H. Dale u. Laidlaw: J. of physiol. 41, 318 (1910).

2) C. H. Best u. H. H. Dale u. H. W. Dudley u. W. V. Thorpe: J. of physiol. 62, 397 (1927).

3) K. Zipf: Histamin als körpereigene Substanz, (1937). Schriften der Königsberger gelehrten Gesellschaft.

durch Injektion gegeben wird, verschwindet es außerordentlich rasch, sodaß also eine sehr schnelle Entgiftung angenommen werden muß. Wo diese Entgiftung stattfindet, ist noch in keiner Weise definitiv geklärt. Man hat vielfach die Lunge dafür verantwortlich gemacht, weil eine besondere Stellung der Lunge im Histaminstoffwechsel durch ihren hohen Gehalt an Histamin darauf hinzuweisen scheint.

Hier werden Versuche mitgeteilt, die auf eine Entgiftung in der Lunge hindeuten und zugleich die ersten Bedingungen für diese Entgiftung in der Stärke der Lungenatmung aufzeigen. Dieser Befund wurde nicht gesucht, sondern ergab sich aus einer Versuchsserie, die zu ganz anderen Zwecken unternommen wurde. Später wurden die gefundenen Hinweise konsequent verfolgt.

Methodik.

Die Histaminbestimmung im Blut kann leider nicht nach chemischen Prinzipien vorgenommen werden, weil die Menge geringer ist als der Empfindlichkeit einer bisher bekannten chemischen Reaktion entspricht. Daher ist man also auf den biologischen Nachweis angewiesen. Hier steht im isolierten Meerschweinchendarm ein Testobjekt zur Verfügung, das schon auf Konzentrationen von 10^{-9} Histamin anspricht. Die Spezifität der Wirkung, besonders gegenüber dem im Gewebsextrakt vorhandenen Cholin wird durch gleichzeitige Behandlung mit Atropin erreicht, während andere bekannte ähnlich wirkende Gewebsprodukte — etwa die Adenylsäure — durch den Arbeitsgang von Barsoum und Gaddum (4), den wir in der Modifikation von Code (5) verwandten, ausgeschaltet werden.

Als Grundlage zur Aufarbeitung der bei unseren Versuchen entnommenen Blutproben benutzten wir also die Methode von Code. Hierbei ist besonders auf die genaue Abtrennung der Leukozyten zu achten, die sich im Katzenblut als dünne Schicht über den zentrifugierten Erythrozyten befinden. Wenn auch nur kleine Mengen von Leukozyten in die Analyse geraten, dann können ganz grobe Fehler entstehen, weil sich in ihnen — besonders in den Eosinophilen — große Mengen Histamin befinden, die das Vielfache der Werte des Plasmas betragen. Der Sitz der

4) G. S. Barsoum u. J. H. Gaddum: J. of physiol. 85, 1, (1935).
5) C. F. Code: J. of physiol. 89, 257, (1937).

Leukozyten im Katzenblut wurde durch zahlreiche Ausstriche immer wieder festgestellt und später auch kontrolliert. Ihretwegen sind die früheren Histaminbestimmungen, die sich meist auf das ganze Blut erstreckten, wertlos. Zwei weitere Fehlerquellen müssen beim Gang der Analyse vermieden werden:

1. Durch die meisten die Koagulation des Blutes verhindernden Substanzen werden die Leukozyten geschädigt und geben dann das in ihnen enthaltene Histamin ab. Nur Heparin wirkt nach Code nicht schädlich und wurde daher von uns verwendet.*)
2. Das Zentrifugieren der Blutproben muß sofort, allerspätestens $^1/_2$ Stunde nach der Entnahme geschehen. Wir haben hierauf besonders sorgfältig geachtet und sofort im unmittelbaren Anschluß an die Blutentnahme zentrifugiert.

Am Anfang unserer Versuche wurde genau nach der Methode von Code verfahren. Für unsere Problemstellung ergab sich der Nachteil, daß die nach der Originalmethode notwendige Blutmenge von 10 ccm zu groß ist, um Verwendung zu finden zur vielfachen Wiederholung der Entnahme bei der Kontrolle eines Vorgangs. Deshalb wurde im Institut die Methode von Barfuß so verändert, daß man mit 2 ccm Blut auskommt. Diese Aenderung wurde jetzt ausschließlich angewandt. Die nach dieser und der Originalmethode von Code erhaltenen Normalwerte von Histamin im Katzenserum und -plasma unterschieden sich nicht voneinander; sie unterschieden sich jedoch von den Werten, die in der Literatur niedergelegt sind (6). Wir fanden bei sorgfältiger Kontrolle aller Bedingungen (besonders unter Beachtung des Verbleibs der Leukozyten) Werte von 0,03-0,1 γ Histamin/ccm Plasma, während sonst Werte von 0,01-0,02 γ Histamin/ccm Plasma angegeben wurden. Worauf der Unterschied beruht, ob auf der angewandten Narkose (teils Urethan, teils Straubs Urethan-Chloralosegemisch), auf der Operation oder auf anderen unbekannten Ursachen wissen

---

*) Das Heparin wurde uns als Vetren von der Firma Promonta durch Vermittlung von Herrn Apotheker Dr. Rahn zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle danken. Ebenso verdanken wir unser Histamin dem großzügigen Entgegenkommen der Firma Hoffmann-La Roche, der wir auch unseren Dank sagen.

6) Marcou: Compt. rend. 1936-39 u. Arch. intern. physiol.

wir nicht. Wir haben unsere Methode immer wieder durch wiederholte Entnahmen während des Versuchs — also ohne einen Eingriff — kontrolliert. Der Wert blieb konstant.

Bei Prüfung desselben Verfahrens am Menschenblut erhielten wir sofort die in der Literatur niedergelegten Werte von 0,02-0,1 γ Histamin/ccm Plasma. Deshalb hielten wir uns befugt, von den angegebenen Werten auszugehen und sie zugrundezulegen. Die hohen Werte waren uns sogar von Vorteil bei unseren Befunden, von denen ein Teil schon kurz berichtet wurde (7), denn dadurch war es uns möglich, überhaupt Erniedrigungen des Histamingehaltes zu finden, während das bei einem Wert von 0,01 γ Histamin/ccm Plasma gar nicht möglich wäre, da damit die Grenze der Methodik erreicht ist, wo aber Abweichungen sich nur schwer verwerten lassen. Wir sind später noch derart vorgegangen, daß durch Histamininfusion der Histamingehalt weiterhin vermehrt wurde, um unsere Versuche auch dann noch zu kontrollieren.

Resultate.

Zum ersten Male wurden wir auf die Bedeutung der Atmung aufmerksam als wir im Laufe unserer Versuche gezwungen waren, künstliche Atmung anzuwenden. Während bis zu diesem Tage der Normalwert bei etwa 0,1 γ Histamin pro ccm Plasma lag, wurden jetzt nur noch niedrige Werte beobachtet, wie Tabelle 1 zeigt.

Tabelle 1:

Künstliche Atmung und Histamingehalt in γ/ccm Pl.

Tag	I	II	III	IV
14. 9.	0,04	0,045	0,03	0,03
19. 9.	0,04	0,022	0,022	0,022
21. 9.	0,03	0,02	0,02	0,023
5. 9.	0,04	0,02	0,1	0,03 } Thorax-
7. 9.	0,02	0,04	0,01	0,01 } Eröffnung

Man sieht bei manchen dieser Versuche sogar noch, wie der erste Wert größer ist als die folgenden. Bei den beiden letzten Versuchen ist das besonders deutlich, wo durch die Dauer der Operation der Thoraxeröffnung die Zeit bis zur

7) O. Eichler u. G. Speda: Klin. Wschr. 1938, 1811/12.

ersten Entnahme hinausgezögert wurde. Der beim Versuch vom 5. 9. aus der Reihe fallende Wert ist uns in seinem Zustandekommen nicht erklärlich. Wir registrieren ihn als Symptom dafür, daß manche Bedingungen durch unsere Darstellung nicht getroffen wurden. Man könnte ihn vielleicht darauf zurückführen, daß bei offenem Thorax die Lunge sich nicht ganz füllte, wie es ja manchmal vorkam. Wir sind leider nicht in der Lage darüber Auskunft zu geben, weil die Werte ja erst nach dem Versuch vorliegen.

Die hier rein zufällig auftretende Veränderung wurde jetzt systematisch nachgeahmt durch einige Versuche, in denen wir für eine Zeit von 60 Minuten eine vermehrte Atmung mittels der Starlingpumpe erzeugten.

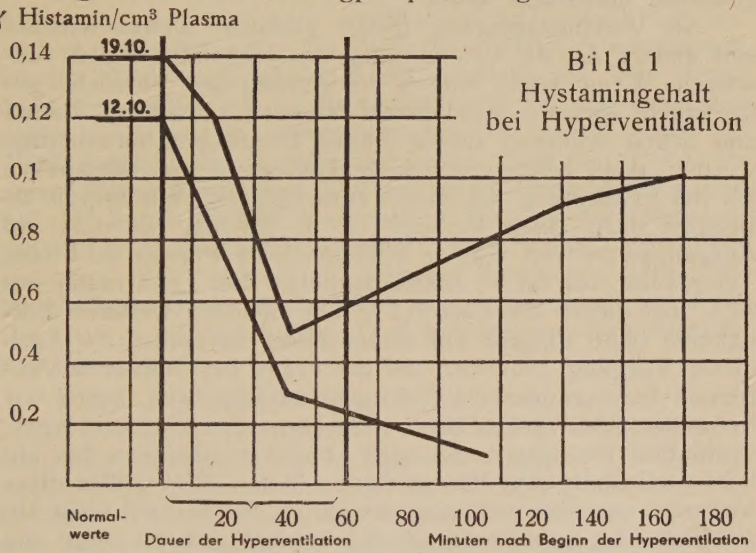

Bild 1
Hystamingehalt bei Hyperventilation

Wir sehen auf Bild 1 an zwei Versuchen das Verhalten des Histamins durchaus in dem von uns vorgetragenen Sinn; bei dem einen Versuch nach einer längeren Zeit die Rückkehr zu wiederum erhöhten Werten. Als Kriterium einer genügenden Hyperventilation wurde eine Apnoe von 30-60 Sekunden nach Beendigung der künstlichen Atmung betrachtet. Um eine ganze Skala der Hyperventilationswerte zu erhalten, wurde ein Tier nach spontaner Atmung mit verschiedenen Frequenzen hyperventiliert. Etwa 30 Minuten nach Aenderung der Frequenz erfolgten die Blutentnahmen. Wir geben die Werte auf der Tabelle 2 wieder:

Tabelle 2:

spontan			künstlich				
Frequ./min	38	40	24	31	50	67	84
Histamin in γ/ccm/Plasma	0,04	0,04	0,08	0,024	0,016	0,02	0,02

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die einsetzende künstliche Atmung bei niederer Frequenz, bei der die Katze noch spontane Atemzüge machen mußte, zur Erhöhung führte. Bei höherer Frequenz nahm der Histamingehalt ab, aber unterschritt trotz stärkster Hyperventilation nicht einen gewissen minimalen Wert.

Als Vervollständigung dieser Versuche wollen wir auf eine andere Art der Erniedrigung des Histamingehaltes hinweisen. Wenn Tiere, wie es am Anfang der Versuche gelegentlich vorkam, sich durch Narkose unterkühlt hatten und schon während dieser Phase Blutproben entnommen wurden, dann zeigten sich hohe Histaminwerte, die späterhin bei Erwärmung des Tieres zurückgingen. Wir führen als Beispiel dazu einen Versuch (2. 9. 38) an, bei dem ein Ausgangswert von 0,28 γ Histamin/ccm Plasma und eine Temperatur von 31,6° zusammenfielen. Bei Erwärmung auf 37,5° fiel dieser Wert auf 0,1 γ, um auch bei weiteren Entnahmen ohne Eingriff auf dieser Höhe zu bleiben.*) Auch dieser Vorgang ließe sich auf die Frage der stärkeren Ventilation bei vermehrter Erwärmung zurückführen, zumal wir bei anderen Versuchen regelrechte Hyperthermien mit Hyperventilation erzeugten und noch stärkeres Absinken bis auf 0,03 γ Histamin/ccm Plasma beobachteten. Wir wollen diese Versuche nur noch nebenbei erwähnen. Sie wurden nicht absichtlich vorgenommen und daher nicht mit Messung der Ventilationsgröße begleitet.

Auch nach Cardiazol wurde nach Hyperventilation von uns ein Absinken des Wertes von 0,03 auf 0,02 γ Histamin-ccm Plasma beobachtet, obwohl Krämpfe auftraten. Diese

*) In einem Versuch (20. 7. 38) sahen wir ein Absinken des Histamingehaltes von 0,16 auf 0,04 γ Histamin/ccm Pl., ohne daß eine Temperatursteigerung beobachtet wurde. Den Grund können wir nicht angeben, zumal eine Registrierung der Atmung nicht vorgenommen wurde. Damals mußten noch die großen Blutmengen von 10 ccm entnommen werden.

Krämpfe wirkten deswegen erschwerend, weil Muskelbewegungen nach den Befunden von Anrep Freisetzung von Histamin veranlassen (8). Es hätte also hier eine Erhöhung in Erscheinung treten müssen. Ueber Cardiazol werden wir noch später sprechen. In unserem Zusammenhang ist eine Bemerkung von Anrep wichtig, der berichtet (9), daß nach vorheriger Gabe von Pikrotoxin die Empfindlichkeit der Katze für Histamin geringer geworden ist. Als Ursache dieses Befundes können wir nach unseren Versuchen dazu angeben, daß durch die eintretende Hyperventilation die Filtertätigkeit der Lunge steigt, sodaß weniger Histamin in den großen Kreislauf gelangen kann.

Daß tatsächlich eine Filterwirkung und nicht eine Beeinflussung der Peripherie maßgeblich ist, können wir aus unseren Versuchen über die Wirkung von Histamininfusionen auf den Histamingehalt des Plasmas entnehmen. Von diesen Versuchen wollen wir an dieser Stelle nur ein Wertepaar aus vielen anführen. Bei einem Versuch (15. 1. 40) hatte der Histamingehalt des Plasmas den hohen Wert von 0,24 γ bei einem Atemvolumen von 210 ccm/min. Trotz Infusion von 9,4 γ Histamin/kg/min. war nach 9 Minuten der Histamingehalt bei einer Atemgröße von 450 ccm/min. auf 0,16 γ gesunken. Wir wissen aus früheren Versuchen (10), daß durch Histamin ein Stoffwechselvorgang veranlaßt wird, der über eine Säureausschüttung zur Azidose und Hyperventilation führen kann.

Wenn wir unsere Versuche, die zeigen, daß durch Hyperventilation eine stärkere Abfilterung des Histamins stattfindet, mit den früheren Angaben vergleichen (11), werden wir die Frage stellen, ob die Auslegung der früheren Versuche hier nicht eine neue Illustration erfahren hat. Damals (10 u. 11) wurde die entstehende Azidose als maßgeblich für die Tachyphylaxie des Histamins beim Kaninchen angesehen. Wir würden jetzt fragen können, ob nicht die dadurch erreichte Hyperventilation verantwortlich zu machen

---

8) G. V. Anrep: J. of physiol. 85, 409, (1935).

9) G. V. Anrep: J. of physiol. 96, 240, (1938).

10) O. Eichler u. H. Killian: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159, 606, (1931).

11) O. Eichler u. H. Mügge: ebendort 159, 613 u. 633, (1931).

sei für den damaligen Befund. Diese Auffassung ist nicht berechtigt, denn bei den früheren Versuchen wurde vielfach mit künstlicher Atmung gearbeitet; dann aber wurde in den Kurven, in denen die Bronchialweite am lebenden Tier bei intaktem und funktionierendem Atemzentrum gemessen wurde (s. d.) erreicht, daß z. B. auf Gaben von NH_4Cl zugleich mit der vermehrten Atmung (durch Säurebildung) eine Verminderung der Bronchialwirkung gemessen wurde. Diese Wirkung blieb aber nur solange bestehen wie die am Atemzentrum merkbare Säuerung, dann kehrte der Bronchialmuskel wieder in seine alte Lage zurück. Also Histamin blieb weiter wirksam, und nur durch die Säuerung (CO_2-Spannung) wurde das Organ unerregbar.

Diese an Kaninchen erhobenen Befunde wurden später auch an der Katze wiedergefunden. Das bedeutet, daß 2 Faktoren bestehen, die Histamin inaktivieren: Säuerung und vermehrte Ventilation. Wenn wir einmal von der Funktion des Atemzentrums ausgehen, finden wir bei versagendem Atemzentrum Säuerung und Inaktivierung der Organe gegen die Histaminwirkung. Wenn aber das Atemzentrum in eine erhöhte Aktivität kommt, dann wird Histamin vermehrt in der Lunge entgiftet und als Substanz abgefangen. Es wirkt also stark auf die Kreislauf- und Atemorgane, die wir hier vorerst als die nur von uns untersuchten im Auge haben, ausschließlich im direkten physiologischen Bereich der Aktivitätsverhältnisse der Organe. Dies stellt eine Sicherung dar, die man bei einem so gefährlichen körpereigenen Stoff vielleicht für notwendig ansehen könnte.

Die eben angeführten Gedanken bedürfen noch einer Einschränkung durch Erweiterung der experimentellen Grundlagen. Bisher haben wir die Frage erörtert, wie durch Hyperventilation der Histamingehalt im Blut abnimmt. Die entgegengesetzte Frage, ob man durch eine Verminderung der Ventilation das Gegenteil erreichen kann, wurde gestreift in der Tatsache, daß nach Aufhören der künstlichen Atmung der vorübergehend gesenkte Histaminspiegel wieder zu steigen beginnt. Diese Frage bedurfte in Hinsicht der Morphinwirkung noch einer Erweiterung, wodurch dann die Untersuchung eine gewisse Geschlossenheit erlangt.

Unsere Versuche legen wir in 2 Tabellen nieder. Auf Tabelle 3 berichten wir über die Versuche mit großen tödlichen Morphindosen.

Tabelle 3:

Histamingehalt in γ/ccm Plasma bei Gaben von 5 mg/kg Morphin.

Tag	Entnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII
26. 1.	Atemvol. in ccm/min		450	375	375	300	150	
	Minut. nach M-gabe			4	6	14	44	
	Histamingehalt		0,04	0,04	0,04	0,04	1,04	
29. 1.	Atemvol. in ccm/min	300	300	45	45	120	60	60
	Minut. nach M-gabe			2	4	16	18	19
	Histamingehalt	0,032	0,032	0,04	0,2	0,12	0,08	0,12
2. 2.	Atemvol. in ccm/min	375	540	225	225	60	255	
	Minut. nach M-gabe			1	4	11	24	
	Histamingehalt	0,032	0,04	0,064	0,08	0,12	0,104	
5. 2.	Atemvol. in ccm/min	375	450	75	0	195	450	180
	Minut. nach M-gabe			2	5	10	15	16
	Histamingehalt	0,056	0,04	0,032	0,08	19,2	7,6	3,2
12. 2.	Atemvol. in ccm/min	300	300	180	255	180	300	
	Minut. nach M-gabe			5	8	12	14	
	Histamingehalt	0,04	0,04	0,008	0,024	0,056	0,04	
7. 2.	Atemvol. in ccm/min	255	300	konnte nicht gemessen werden				
	Minut. nach M-gabe			3	5	8		
	Histamingehalt	0,032	0,032	0,024	0,13	10,0		

Auf der Tabelle sind anfangs die aus zweimaliger Blutentnahme herrührenden gut übereinstimmenden Normalwerte als Ausgangswerte mitgeteilt. Dann sehen wir der Richtung nach tatsächlich eine ziemlich bald einsetzende Erhöhung des Histamingehaltes, die auch der Senkung des geförderten Atemvolumens entspricht. Aber die Verhältnisse sind in keiner Weise so zu deuten, daß eine Proportionalität besteht, daß etwa zu einem bestimmten Atemvolumen ein bestimmter Histamingehalt zugeordnet werden könnte. Leider sind doch von uns augenblicklich noch nicht zu übersehende Momente vorhanden. Ich verweise hier auf den Versuch

vom 26. 1. 40. Eine Reduktion der Atmung auf den doch noch ganz guten Wert von 180 ccm Luft führt zu Steigerung des Histamingehaltes auf das 25fache. In dem nächstfolgenden Versuch ergeben 60 ccm eine Steigerung nur auf das 3-4fache (ebenso im Versuch vom 2. 2. 40). Anfangs nach der Morphingabe findet sich eine vorübergehende Atemsteigerung. Diese und die Verzögerung der Histaminfreisetzung führen zu dem niedrigen Wert von 0,04 γ Histamin-ccm Plasma bei einem Atemvolumen von 45 ccm Luft/min. beim zweiten Versuch der Tabelle. Die Verzögerung ist auch beim vierten Versuch sichtbar (5. 2. 40), wo die Atmung vorübergehend ganz aufhört; die Entnahme bei Beginn der Atmung zeigt den enormen Wert von 19,2 γ — also fast das 500fache des Normalwertes — der nach Beginn der Atmung allmählich abklingt. Diese Verzögerung auch bei kleinerer Dosierung findet sich auf Tabelle 4 (Versuch vom 28. 2. 40).

Die von uns gemessenen hohen Werte finden ein physiologisches Korrelat in zwei Punkten: In der Erniedrigung des Blutdruckes und der entstehenden Lungenblähung, wie man sie nach Histamininjektionen als Folgezustand der Bronchialkonstriktion findet.

Auf der Tabelle 4 geben wir unsere Versuche mit kleineren Morphindosen wieder, die im wesentlichen nichts prinzipiell Neues bringen, abgesehen von der deutlichen Reversibilität der Wirkung bei wieder einsetzender Atmung.

Tabelle 4:
Histamingehalt in γ/ccm Plasma bei Gaben von 1 mg/kg Morphin.

Tag	Entnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
14.2.	Atemvol. in ccm/min	375	380	135	135	75			
	Minut. nach M-gabe			2	6	15			
	Histamingehalt	0,032	0,032	0,04	0,08	0,12			
16.2.	Atemvol. in ccm/min	480	150	225	100	150	85	75	260
	Minut. nach M-gabe		3	6	10	30	40	3	6
	Histamingehalt	0,04	0,078	0,065	0,08	0,065	0,096	1,5	0,8
23.2.	Atemvol. in ccm/min	525	490	150	250	30	90	225	225
	Minut. nach M-gabe			1	5	6	11	53	60
	Histamingehalt	0,04	0,04	0,056	0,056	6,66	0,4	0,16	0,08

Tag	Entnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
28.2.	Atemvol. in ccm/min	500	410	330	330	0	30	120	120
	Minut. nach M-gabe			3	9	2	6	38	40
	Histamingehalt	0,04	0,04	0,04	0,04	0,08	0,8	0,12	0,12
	M-dosis			0,1 mg/kg		0,2 mg/kg			

Wenn wir die in der Richtung zwar einheitlich liegenden Werte sehen, die aber in quantitativer Hinsicht noch viele Rätsel aufgeben, werden wir uns nach einer möglichen Erklärung der Verhältnisse umtun. Wir glauben dergleichen — jedenfalls einen möglichen Faktor — in der Entwicklung des Lungenödems gefunden zu haben. Chronische Histamininfusionen führen nach einiger Zeit zur Ausbildung eines Lungenödems auch dann, wenn nach Rückkehr des anfangs gesenkten Blutdrucks zur Norm die Entwicklung der Tachyphylaxie sich kundtut (12). Gesetzt nun, daß die Histaminfreisetzung des im Plasma erscheinenden Histamins in der Lunge an den Stellen stattfindet, wo das Blut durchfließt — eine fast triviale Voraussetzung — aber von der Ventilation abhängig (wie vorher gefunden), dann wird ein auftretendes Lungenödem die Verhältnisse in folgender Richtung ändern:

Entweder die Oedembildung ist auf gewisse Teile beschränkt, dort aber kompakt, dann wird das Blut um diese Teile herumfließen und so auf gut mit Sauerstoff versorgte Lungenpartien stoßen. Dann kann auch die Ventilation — in ccm bewegter Luft gemessen — genügend sein ohne tatsächlich die Verhältnisse zu ändern. Wenn aber das Oedem sich randständig zugleich mit Atelektasen entwickelt, dann wird das Blut durch diese schlecht mit Sauerstoff versorgte Partien auch fließen, weil sie dem Blutstrom keinen Widerstand bieten, und der Histamingehalt wird steigen.

Wenn man sich die Verhältnisse betreffs der O_2-Diffusion klar macht, dann wird man im Gedankenexperiment sogar ohne weiteres verifizierbare Zustände darstellen können, die trotz steigender Atmung den Histamingehalt zum Steigen bringen. Dies alles vorausgesetzt, daß die O_2-Spannung in dem Lungengewebe dasjenige Agens ist, das die Histaminfreisetzung veranlaßt. Diese Frage muß aber in

12) O. Eichler: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 429, (1937).

weiteren Experimenten, die jetzt unternommen werden, ihre Klärung finden.

Was für die Freisetzung von körpereigenem Histamin gilt, muß auch für die Entgiftung des infundierten Histamins angewandt werden. Wenn wir eine weitere Reihe unserer Versuche ansehen, bei denen während der Histamininfusion eine Atemlähmung spontan auftritt, — denn unter solchen Bedingungen wird das Atemzentrum gelähmt und ist hochempfindlich — dann sehen wir zugleich mit dem Lungenödem einen rapiden Anstieg des Histamingehaltes im Plasma. Wenn wir nun dieselben Versuche mit Morphin anstellen, dann sehen wir eine Steigerung des Histamins zwar auftreten und — wenn sie auftritt — findet sie rascher statt als ohne Infusion, aber die Verhältnisse sind nicht so einheitlich wie bei der ausschließlichen Verwendung von Morphin. Einige positive Versuche geben wir auf beistehender Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5:

Histamin in γ/ccm Plasma.

Vor 5 mg/kg Morphin	2—4 Minuten später
0,2	0,4
0,16	0,48
0,16	0,36

Aber eines kann man sehr regelmäßig erhalten, die Beschleunigung des Lungenödems, dessen Betrag und Lokalisation aber nicht ohne weitere Versuche gemessen werden kann. Diese letzteren Versuche geben uns einen Eindruck von den Gründen, die dazu geführt haben, warum beim Lungenödem der Grünkreuzkampfstoffe vor Morphin als lebensbedrohlich bei allen Völkern des Weltkrieges gewarnt wurde. Die Begründung der Kontraindikation erfährt auch eine Erweiterung nach neuerlichen Befunden, daß durch Grünkreuzkampfstoff auch Histamin freigemacht wird (13) und sogar durch Histamin zerstörende Eingriffe therapeutische Erfolge erzielt wurden (13).

Wir möchten in diesem Zusammenhang nochmals auf unseren Befund hinweisen, daß zwar sekundär durch Histamin das Atemzentrum erregt wird, daß aber bei dauerndem

13) G. Unger u. M. Bolgert: C. rend. Soc. biol. 129, 1107, (1938).

höheren Gehalt das Atemzentrum ganz rasch und irreversibel zusammenbrechen kann. Auch die Schädigung der Lungenkapillaren mit Lungenödem erfolgt nicht bei nur kurzen hohen Steigerungen.

Bei unseren Versuchen ergibt sich nun die Frage, ob die Morphinwirkung ausschließlich über die Atmung geht oder ob noch andere eigene Wirkungen des Morphins eine Rolle spielen. Wir haben also Tieren, die künstlich beatmet wurden, Morphin in unseren früheren hohen Dosen gegeben, d. h. also, daß keine Atemwirkung zur Geltung kommen konnte. Die Resultate zeigen wir auf Tabelle 6.

Tabelle 6:

Histamingehalt in γ/ccm Plasma bei künstlicher Atmung und Gaben von 5 mg/kg Morphin.

Tag	Entnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
9.2.	Frequenz/min.			24	24	24	24	24	24
	Minut. nach M-gabe				2	5	10	25	60
	Histamingehalt	0,024	0,024	0,024	0,024	0,024	0,024	0,024	0,024
21.2.	Frequenz/min.		47	47	47	47	47	47	47
	Minut. nach M-gabe				1	5	19	1	3
	Histamingehalt	0,04	0,008	0,008	0,008	0,024	0,024	0,008	0,008
19.2.	M-gabe in mg/kg			1+2	5		5		
	Minut. nach M-gabe			3	4	10	6	10	
	Histamingehalt	0,032	0,032	0,032	0,032	0,04	0,104	0,16	

Wir haben hier eine Katze mit angeführt (19. 2.), die spontan atmete, aber gegen Morphin vollkommen unempfindlich war. Wir sehen keine Aenderung des Histamingehaltes. Als diese Katze doch schließlich bei der letzten Injektion den Beginn der Atemlähmung zeigt, steigt auch der Histamingehalt an.

Hier soll noch die Frage der Cardiazolwirkung eine neue Beleuchtung erfahren, weil sie die Bedeutung haben kann für therapeutische Fragen z. B. des Lungenödems. Schon vorher streiften wir kurz einen Versuch mit Erniedrigung der Histaminmenge. Wir legen einen weiteren Versuch als Beispiel vor auf Tabelle 7.

Tabelle 7:

Katze 3,6 kg. Narkose mit 1 g/kg Urethan. Spontanatmung. Histamingehalt in γ/ccm Plasma nach Injektion von 10 mg/kg Cardiazol.*)

Entnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Atemvol in ccm/½ min.	900	900	2700	2100	1800	900	1000	1000
Zeit nach Cardiazol in Min.			4	7	15	45	75	120
Histamingehalt	0,064	0,064	0,028	0,022	0,040	0,064	0,048	0,056

Nach Ablauf dieses Versuches wurde derselben Katze eine neuerliche Dosis von 10 mg/kg Cardiazol verabreicht, also die gleiche sehr hohe Dosis. Die Wirkung ist jetzt dem Anschein nach durchaus different, nämlich der Histamingehalt beginnt zu steigen. Dabei ist der Anstieg begleitet durch eine Steigerung des geförderten Atemvolumens, wie man es nach Cardiazol erwarten durfte. Diese Steigerung würde aber zu falschen Schlüssen führen, wenn man nicht die Atemfrequenz von 260 mal in der Minute berücksichtigte, die fast nur zur Bewegung der Luft des schädlichen Raumes Anlaß gibt. Schon früher (14) wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, diese Tatsache bei Abschätzungen von Analepticis zu berücksichtigen. Diese übermäßige Frequenzbeschleunigung der Atmung kann sich zu Krämpfen steigern, die unter besonderen Bedingungen (was auch das Verhalten des Zwerchfells betrifft, siehe dazu 15) nicht nur den Histamingehalt des Blutes erhöhen, sondern auch zu Lungenödem wie bei unseren Versuchen führen kann, wobei sich unsere Beobachtungen an kürzlich veröffentlichte Befunde von Jarisch (15) anschließen. Aber auch hierzu gehört die Dauer des Zustandes.

Mit diesen Versuchen ist der Kreis geschlossen für eine erste Annäherung unserer Vorstellungen über die Entgiftung von Histamin, aber nicht so, daß nicht neue Probleme auftauchen. Vielleicht sieht man sogar mehr Probleme als zu Beginn dieser Arbeit.

---

*) Die Injektion erfolgte in der Zeit von 1 Minute.

14) O. Eichler u. H. W. Klein: Z. exp. Med. 99, 28, (1936).

15) A. Jarisch u. H. Thoma: Klin. Wschr. 1940, 76.

Zusammenfassung.

Versuche an der Katze führen zu dem Nachweis, daß Histamin in der Lunge entgiftet wird, daher aus dem Blutplasma verschwindet.

Diese Entgiftung ist abhängig von der Stärke der Ventilation.

Bei starker Atmung sinkt der Gehalt, auch injiziertes Histamin wird stärker abgefangen.

Die Atmung wurde verstärkt durch Wärmedyspnoe, künstliche Hyperventilation, Cardiazol oder auch durch die sekundäre Wirkung einer Histamininfusion auf das Atemzentrum.

Führt die Verstärkung der Atmung durch eine vorwiegende excessive Steigerung der Frequenz nur zur Hin- und Herbewegung der Luft des schädlichen Raumes, dann kann der Histamingehalt sogar steigen, trotz anscheinender vermehrter Ventilation.

Ebenso steigt er bei anderer Art der verminderten Ventilation, z. B. durch Gabe von Morphin bei Lähmung des Atemzentrums durch Histamininfusion oder durch Unterkühlung.

Die Wirkung von Morphin ist ausschließlich abhängig von der Wirkung auf das Atemzentrum und tritt nicht auf bei künstlicher Atmung.

Der Histamingehalt steht in enger Beziehung zur Bildung eines Lungenödems.

Lebenslauf

Am 22. 2. 1915 wurde ich in Breslau geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich das Gymnasium und Realgymnasium zu St. Elisabet in Breslau und legte dort am 19. 3. 34 die Reifeprüfung ab. Von Mai bis Oktober 1934 war ich im Freiwilligen Arbeitsdienst in Freiburg/Schl.

Vom Winter-Semester 1934 bis zum Sommer-Semester 1939 studierte ich an der Universität Breslau Medizin und bestand am 10. 4. 1937 das Physikum und am 19. 9. 1939 dort das medizinische Staatsexamen. Am 19. 9. 1939 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Am 30. 8. 1939 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen und als Unterarzt d. R. im Heere verwendet.

Georg Speda.